

200822007A

厚生労働科学研究費補助金

子ども家庭総合研究事業

生殖補助医療の医療技術の標準化、安全性の確保と
生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証に関する研究

平成 20 年度研究報告書

平成 21 年 3 月

主任研究者 吉村 泰典

目 次

I. 総括研究報告書

生殖補助医療の医療技術の標準化、安全性の確保と

生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証に関する研究 2

吉村 泰典

II. 分担研究報告書

1. 生殖医学登録入力システムの構築 10

苛原 稔

2. 登録に関わる人員・ハードウェアの検討 23

梅澤 明弘

3. 生殖医学登録の解析に関する研究 25

竹下 俊行

4. 長期予後調査に対する説明と同意 31

齊藤 英和

5. 生殖補助医療由来児の発育・発達に関する研究 38

～シルバーラッセル症候群発症児における遺伝学的検討～

緒方 勤

6. 新しい生殖補助技術の安全性 41

～新しい不妊治療技術に対する実証的検討（高解像度顕微鏡による精子選別と選別精子によるICSI）～

久慈 直昭

7. 精子提供により子どもを得た日本人夫婦の告知に対する意見 51

～第2報～

吉村 泰典

8. ARTの安全性に関する研究 88

秦 健一郎

9. 海外における情報収集システムの現況 94

石原 理

生殖補助医療の医療技術の標準化、安全性の確保と生殖医療により
生まれた児の長期予後の検証に関する研究

主任研究者 吉村 泰典 慶應義塾大学医学部 教授

(研究要旨)

本研究では第一に、生殖補助医療由来児の精神的・身体的発達を含む長期予後調査、第二に生殖補助技術の安全・品質管理、第三に配偶子提供を中心とする新しい親子関係への精神的支援という、三つの課題を実現する枠組み構築を行うことを目的とした。

長期予後調査について、まず調査を行うため基礎となるデータ収集システムとして日本産科婦人科学会が企画し2007年から稼働し始めたオンライン登録システムを検証した。本システムは急速に普及している移植胚数減少など、妊娠に至るまでのデータについては我が国のARTの動向を迅速に解析可能であり、外因が我が国のARTシステムに加わったとき本データベースがその影響を迅速に発見可能であることを示していた。一方、妊娠成立後の妊娠・出産経過については、2006年以前のデータベース同様全妊娠の1割で妊娠予後を把握できない症例が含まれ、この欠落を補完する新しい方策を考案する必要性が明らかとなった。

妊娠後症例のデータ欠落補完の一方策として、現在独立している生殖医療、周産期データベースを統合することが考えられる。本年度研究では1987年から14年間に収集された首都圏17施設における既存の周産期データベースを用い、生殖補助医療利用者における帝王切開率オッズをモデルとして、今後集積される個票データから生殖補助医療全体の動向解析がどこまで可能であるか考察した。不妊治療の既往のある症例の帝王切開率オッズは0.77で、不妊治療の経験のない症例と有意差は認めず、周産期データベースとARTデータベースを組み合わせることによって、データを補完できる可能性があることが明らかとなった。長期フォローアップデータベース構築に必要な具体的な人員・ハードウェアについては、①学童期以降も継続して追跡調査を施行できる体制作りが重要、②問い合わせ担当者の継続性を担保する必要、③システム内の責任体制に空白を作らないシステム構築が必要、④データベースを長期維持するための資金調達が必要、などの点が明らかとなった。

海外における長期予後調査体制の一例として、ベルギーではARTによる出生児の長期間継続的フォローアップが、医師1人と2.5人の看護師によって、週3日の検診で行われ、生後2-3ヶ月、および1.5から2歳の二回、児の精神発達がチェックされ、年間経費約250000ユーロのほとんどが人件費である。一日10-20人程度の子どもの診察、一人について平均約30分が診察とカウンセリングが行われる。

また長期予後調査に対する説明と同意に関するシステムを考案するために行った生殖補助医療登録施設 613 施設の担当者へのアンケートでは、「児の長期予後調査」については、生殖医療担当者の 83%が「必要」と答えていた。

ART の安全性については、本年度は第一に、一卵性双胎女兒の片方にシルバーラッセル症候群表現型と第 11 染色体上インプリンティング遺伝子 IGF2-H19 の発現パターンを支配する H19-DMR (differentially methylated region) の低メチル化を同定した。本症例では低メチル化の頻度がおよそ 1 : 3 であったことから、4-8 細胞期に DNMT1 によるメチル化維持が阻害されたことがその原因として推測された。

第二に、ART 後妊娠症例の DNA メチル化異常を網羅的に解析するため、メチル化されることが示されている領域全てについて、定量的な DNA メチル化解析ができる条件を詳細に検討し、今回確立した解析系では臨床的実用性のある、正確な分子診断が可能であることが示された。

第三に、ART の安全管理の面からの新しい ART 治療技術の臨床的検証として、ノマルスキー微分干渉系を用いた高解像度顕微鏡による精子選別を検討した。高解像度微分干渉顕微鏡で観察すると ICSI 患者精子の大多数に、頭部の 4%以上の面積を占める大きな空胞状構造が認められ、解像度 400 倍の観察で正常と認められた精子の 20-30%に異常が認められた。さらに ICSI 症例では 1) 高解像度による精子観察によって形態良好精子を多数認めるものは Kruger 基準による正常形態率が高く、また Comet 法により精子 DNA 安定性が高い傾向にあった。

配偶子提供によって形成される親子への支援としては、本年度、精子提供で子どもを得た夫婦が、告知、出自を知る権利をどう考えているか、また親たちの考えに影響をあたえている情報源がどのような人物・媒体かについて、アンケート調査を行い、2002 年に我々が行った調査と比較した。その結果、AID で親になった夫婦は AID を秘密のままにしておき、告知を避ける傾向があることは前回調査と同様の結果であった。告知や出自を知る権利を考える上で親が参考としたのは、AID が必要であると診断した不妊治療機関の医師、AID 治療機関の医師に加えて、インターネットが重要な位置を占めていると考えられた。

分担研究者

苛原 稔 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部女性医学分野 教授

梅澤 明弘 国立成育医療センター研究所 部長

竹下 俊行 日本医科大学付属病院産婦人科 教授

齊藤 英和 国立成育医療センター周産期不妊診療科 医長

緒方 勤 国立成育医療センター研究所小児思春期発達研究部 研究部長

久慈 直昭 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

秦 健一郎 国立成育医療センター研究部周産期病態研究部 部長

石原 理 埼玉医科大学産婦人科 教授

1. 生殖医学登録入力システムの構築 (苛原)

ART 出生児の長期予後調査を行うためには、その基礎となるデータ収集・登録システムが必要であるが、日本産科婦人科学会が企画し 2007 年から稼働し始めたインターネットを利用したオンライン登録システムは、今後開発する長期予後調査データベースの基盤となる可能性が高い。そこで本年度は、現行の日本産科婦人科学会 ART オンライン登録システムを研究対象として、現時点で登録されている 2007 年度データの解析を行い、有効性と問題点を検討した。さらに、米国における ART 登録システムの実情を視察し、今後のシステム開発に有用な情報を集めた。

2007 年 ART オンライン登録（総数 161,069 件、妊娠 29,137 件）データを用いて、2007 年 3 月の日本生殖医学会の「多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン」発表以来、急速に普及している移植胚数減少の現象など、妊娠に至るまでのデータについてリアルタイムの解析が可能であった。このことは、本データベースが、学会会告を中心とする ART 技術に対するなんらかの働きかけが、どの程度臨床の現場に反映されているかを迅速に調査するデータベースとして機能していることを示しており、緊急に対策を立てる必要のある事象に対する調査システムとしては評価できると考えられた。しかしその一方で、長期予後を含めた ART の安全性監視に絶対必要な、妊娠成立後の妊娠・出産経過については、

妊娠が登録されているものの中で経過不明が 4%、全登録データ中妊娠転帰不明のものが 8.3%認められる。全妊娠の 1 割程度で転院などにより ART 施設では把握できない妊娠が含まれていることは 2006 年以前のデータと同様であり、この問題に関して産科施設や行政を含めた情報収集の仕組みを検討しなければ、登録率が上昇しないであろうことも確認された。

米国では、日本同様多くの ART 施設が院内データベースを構築していることが多く、全国規模のデータベースである SART-CORS への変換を可能として、重複した入力作業を省き、かつデータを一致させる方法としての Gateway システムがとられている。我が国においても、入力の省力化と正確性向上を計るための施設内データベースと学会データベースの有機的統合を含めた新たなシステム開発が必須と思われる。

2. 生殖医学登録の解析に関する研究 (竹下)

生殖補助医療実施施設と分娩施設が異なるケースが多いわが国においては、生殖医療従事者、周産期医療従事者双方が別個に調査し、収集したデータベースを照合し、統合されたデータベースとして利用する必要がある。

そこで本年度は、まず 1987 年から 2000 年の 14 年間に、東京都の母子保健事業の一環として収集された首都圏 17 施設における周産期データベースを利用し、生殖補助医療利用者における分娩転帰のうち、例として帝王切開率オッズを統計的に求め、これをひとつのモデルとして、今後集積される

個票レベルのデータから生殖補助医療という医療行為の解析がどこまで可能であるか考察した。既往帝王切開を除いた 99,467 件を対象とし、帝王切開の確率が高くなる患者特性因子（リスク因子）とさらに臨床的因子以外の因子（生殖補助医療施行の有無、年次、施設）など計 70 因子を設定し、多変量解析モデルの作成を試み、解析モデルに基づく生殖補助医療リスク因子のオッズ比を確認した。臨床的因子以外の不妊治療の既往のある症例の帝王切開率オッズは 0.77（信頼区間 0.68~0.87）で、不妊治療の経験のない症例と有意差は認めず、「生殖補助医療の既往」は独立した帝王切開リスクではないことが判明可能であった。さらに日本産科婦人科学会・登録・調査小委員会において全国 614 の登録施設を対象にしたアンケート調査（回答率：）によれば児の長期予後調査に関し 83%がその必要性を感じており、調査期間は 5 年程度が 41%、調査内容に関しては先天異常の有無のみではなく多数の項目を調査内容に加えるべきと考えていることが明らかになった。同委員会では平成 19 年度より症例ごとの個別登録を推進しており、この個別登録においては症例登録番号が発行され、特定不妊治療補助金の申請に用いられているが、この調査内容にさらに児の長期予後を加えることで、国や各自治体は当該事業の実態を把握することが可能となる。さらにこの調査を補完する意味で、各自治体に提出される出生届け、母子健康手帳の記載事項の改変などによる行政レベルでの遂行が有効と考えられた。

3. 登録に関わる人員・ハードウェアの検討（梅澤）

本研究においては、生殖補助医療によって出生した児に対する長期フォローアップを目的とした、データベ

スの構築に必要な具体的な人員・ハードウェアに対する検討を行った。

国立成育医療センターにおいては、小児慢性特定疾患治療研究事業データベース、川崎病迅速報告システム、小児慢性疾患に関する症例情報データベース、小児がんデータベース、小児がん患者に対する長期フォローアップシステム等のデータベースが実際に稼働しており、成果を上げている。これら実際に稼働しているデータベースを参考として、検討項目として①調査の継続性②問い合わせメール担当者の継続性③セキュリティの担保④実例をもとにした運用シミュレーション、を検討した。

この結果、以下が明らかになった。①小児フォローアップデータベースとしての特殊性を鑑み、学童期以降も継続して追跡調査を行っていきける体制作りが重要である。②問い合わせメール担当者の継続性を担保する必要がある。③データベースを構築するにあたり、特に責任者の登用・任命を含めて、システム内の責任体制を明確に提示し、責任体制に空白を作らないシステムを構築する必要がある。④ART 出生児に対する長期フォローアップデータベースを長期間維持するためには、資金調達は国家プロジェクトとしての運営が望ましいが、事業化も視野に入れたフォローアップ体制を構築する必要がある。このとき初度経費として、ハード、ソフト、人的費用合計で 2400 万円程度の子算を確保する必要がある。しかしながら、アプリケーションサーバとデータベースサーバの統合や、使用するリレーショナルデータベースソフトのフリー化等、選択の余地も多々残されており、それぞれのメリット、デメリットを勘案しつ

つ最適なデータベース環境を構築する必要がある。

4. 海外における情報収集システムの現況 (石原)

世界でもっとも早くから多数例に ICSI と PGD を臨床応用したベルギーでは、ART による出生児の長期間継続的フォローアップが進行中である。この外来では、フォローアップ専任スタッフが生後 2-3 ヶ月、および 1.5 から 2 歳で精神発達を二回チェックしているが、パートタイム医師 (定年退職した小児科医師) 1 人と 2.5 人の看護師で、週三日の検診を行うことで現在は処理可能である。この検診事業のすべての費用は私企業と政府からの補助金によっており、年間経費は約 250000 ユーロ、そのほとんどがかかるスタッフ経費である。一日 10-20 人程度の子どもを診察し、一人について平均約 30 分が診察とカウンセリングに費やされていた。フォローアップの同意は母親からとっており、子ども自身から同意をとることはしていない。子供に問題がある場合は小児科医に紹介するが、特に問題が大きいときは、担当の小児科医に直接しらせ、ここではそれ以上の検索や治療は一切しない。こうしたフォローアップ体制で、この病院で治療した大多数の患者は来院し、来院しないのは数%にすぎない。このように、同一機関において、ART 治療と妊娠分娩管理を行った症例に限定し、母親の同意を得て、児のフォローアップをその施設において行うという制度設計であれば、長期的視点にたった十分な財政的支援を行えば、我が国においても、特定施設において直ちに実行することが可能と考

えられる。

一方英国では、2009 年の法改定により、母体妊娠分娩情報と出生児情報を連結可能にした。

本研究より、これらの国々の現状を観察した結果、法的な整備が行われ、患者負担のない専門クリニックの設立が可能であれば、わが国においても ART による出生児長期フォローアップが可能と考えられた。

5. 長期予後調査に対する説明と同意 (斉藤)

長期予後調査に対する説明と同意書を作成するためには、現在、生殖補助医療を受けている患者や医療を行っている医師が長期予後調査にどのような意識を持っているか、調査した上で、説明と同意書を作成することが大切である。そこで今年度は、医療者側が生殖補助医療で出生した児のフォローアップに関し必要性を感じているかについてアンケートを行うとともに、生殖補助医療で妊娠した症例のうち、その後の経過が不明となる症例の割合を調査し、さらに特定不妊治療費助成制度が予後調査に及ぼす影響についても検討した。

「児の長期予後調査を実施することについて」の項目では、83%が「必要」であると答え、医療を行う側も児の長期予後調査の必要性があると考えていることが判明した。そこで、日本産科婦人科学会が毎年行っている生殖医学登録において、「妊娠後の経過不明」の項目に関し、調査を開始した 2000 年から 2007 年のデータで、妊娠後の経過不明症例の率を検討した。2000 年に体外受精、顕微授精、凍結融解胚移植治療して妊娠した症例の妊

娠後経過不明症例の割合は、年々増加傾向を示していたが、2007年では急激に上昇した。これは、2007年がインターネットの登録の初年度にあたるため、このシステムにまだ精通していないことも大きな要因の可能性としてあげられる。この特定不妊治療費助成制度が、妊娠した症例のうち経過不明症例となった割合に及ぼす影響について検討すると、どの治療においても、特定不妊治療費助成制度を利用した症例のほうが経過不明症例の割合が低かった。

患者側、医療側双方とも登録の必要性に強く感じていることから、症例ごとの登録をより登録しやすいシステムとするとともに、長期に児の調査を行うには、それに協力しようとするインセンティブを強める何らかのシステムが必要と考えられた。

6. 生殖補助医療由来児の発育・発達に関する研究：

シルバーラッセル症候群発症に関する H19-DRR のメチル化解析

生殖補助医療により出生した児において、インプリンティング異常疾患を招くメチル化異常の発症率が有意に高いことが報告されており、ART 出生児のインプリンティング異常の解析が必要となっている。本年度は、一卵性双胎女兒の片方にシルバーラッセル症候群表現型と第 11 染色体上インプリンティング遺伝子 IGF2-H19 の発現パターンを支配する H19-DMR (differentially methylated region) の低メチル化を同定した。

症例は、片方のみがシルバーラッセル症候群表現型を呈する双胎女兒である。この双胎児は自然妊娠で受精しており、胎盤の血管吻合は認められていない。

まず患者、双胎女兒、両親の末梢血ゲノム DNA を用いて、26 座位について行ったマイクロサテライト解析の結果、双胎女兒が一卵性であることが確認された。同時に、シルバーラッセル症候群を招く第 7 染色体母親性ダイソミー、子宮内発育不全を招く第 14 染色体母親性ダイソミーが否定された。その後行ったメチル化解析において、H19-DMR のメチル化パターンは、患者では低メチル化、健常姉妹では正常であった。

以上の成績は、一卵性姉妹の片方のみに H19-DMR の低メチル化が生じ、その結果、シルバーラッセル症候群が発症したことを示し、低メチル化の頻度がおおよそ 1 : 3 であったことから、4-8 細胞期に DNMT1 によるメチル化維持が阻害されたことがその原因として推測された。今回の成績は、生殖補助医療における多胎（特に一卵性双胎）妊娠が、インプリンティング異常症の原因の一つである可能性を示唆した。

7. ART の安全性に関する研究（秦）

ART (生殖補助医療) 後の出生児に、ゲノムインプリンティング異常症 (DNA メチル化異常による先天性奇形症候群) の発症率が上昇する可能性を示唆する報告がなされ、ART 関連技術による生殖細胞や初期胚への影響の可能性が懸念されている。しかしこれまでの報告では、ごく限られた領域の DNA メチル化状態しか調べられていないため、仮に DNA メチル化異常が存在したとしても、その発症時期や機序、転帰との因果関係を評価することが困難であった。

そこで我々は、ART 後妊娠症例の DNA メチル化異常の有無を確定的に解析することを目的とし、臨床的分子診断に資する解析系を確立した。具体的には、異なる染色体上に散在し、様々な

生理的機構によってDNAメチル化されることが示されている領域(既知のインプリンティング遺伝子関連メチル化領域全て、反復配列、X染色体、胎盤特異的非メチル化遺伝子領域を含む合計32箇所)を網羅した解析対象領域を設定し、各々の領域で定量的なDNAメチル化解析ができる条件を詳細に検討した。

既知のDNAメチル化異常疾患を用いた試験的解析では、我々の確立した解析系は、臨床的実用性のある、正確な分子診断が可能であることが示された。現在ART後の妊娠症例を解析中であるが、いくつかの異常妊娠症例(流産、子宮内胎児発育遅延)では実際にDNAメチル化異常を示唆する結果が得られてきている。今後さらに解析症例を積み重ねることで、正確な動向を描出することができると考えられた。

8. ARTの安全管理(新しい不妊治療技術に対する実証的検討～高解像度顕微鏡による精子選別と選別精子によるICSI～)(久慈)

近年、油浸レンズとモニタ画面上での拡大によって精子頭部の微細構造を確認し、異常のない精子を選別して顕微授精を行う手法(Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection: IMSI)が紹介され、精子異常形態、特に頭部空胞が流産率に関連するとする報告がなされてから、世界中でこの手法の有用性が試されている。本研究では、IMSIの有用性を検証するため、1) IMSIシステムの現在の状況を検討し、2) 現在ICSIに通常使用されている200倍-400倍での観察による精子奇形と、本システムで認められる精子奇形

の関係を考察、3) 加えて高解像度顕微鏡、HE染色、およびComet法を用いたDNA fragmentation解析結果の相関について検討した。

我々の病院でICSIを行った患者1名の精子50匹を観察したところ、射出精子の大多数に、微分干渉顕微鏡で頭部の4%以上の面積を占める空胞状構造が認められた。また、2例のICSI症例で、400倍の観察で正常と認められた精子10匹を微分干渉顕微鏡1000倍の倍率で観察したところ、おのおの3匹、2匹に異常が認められた。さらに当院でICSIを行った5症例の1) 高解像度顕微鏡観察結果、2) Krugerの診断基準による精子正常形態率、そして3) Comet法にてtailパターンを示す精子の割合を示した。結果として、高解像度による精子観察によってA群またはB群の精子を認めるものはKruger基準による正常形態率が高く、またComet法によりtail率が高い傾向にあった。

DNAの不安定性、あるいは損傷は単に妊孕性ばかりではなく、次世代への遺伝的負荷となる可能性も指摘されている。ARTが人類の社会遺伝学的な負荷をもたらす可能性も秘めていることを考慮すると、IMSIに代表される精子選別に代表される非侵襲的な精子検査法が今後も必要になることは疑いがない。したがって今後、我々も症例を増やして精子形態とDNA安定性の関係を検討するとともに、精子DNA安定性を高解像度顕微鏡で選別した単一精子で評価する方法を開発する必要がある。

9. 精子提供により子どもを得た日本人夫婦の告知に対する意見～

第2報 (吉村)

我が国では、非配偶者間人工授精 (Artificial Insemination with Donor's semen, AID) に使用する精子はいまも完全な匿名で提供されているが、海外では子どもの法的権利という考え方や、遺伝情報の重要性が増してきたことなどから、子どもが自己の出自を知る権利を認める国も増えてきている。さらに我が国においても、我々が第一回の調査をしてから6年が経過し、この間わが国でもAIDについてもっと知ってほしい、あるいは子どもの出自を知る権利を、少なくとももっと理解してほしいという運動も広がってきている。

そこで本年度は、精子提供で子どもを得た夫婦が、告知、出自を知る権利をどう考えているか、また親たちの考えに影響をあたえている情報源がどのような人物・媒体かについて、アンケート調査を行い、2002年に我々が行った調査と比較した。

アンケート依頼 123 通中 73 通 (59%) に返信があり、うち 42 通がアンケートに協力する意志を示した (58%)。「AID の事実を子どもにいつか知らせるべきか」(告知) という意見に対して、過半数の夫婦は「絶対に話さない方がよい」と答え (夫 63%、妻 59%)、その理由としてあげられたのは、「子どもを作り、家族を守っている男性が本当の父親だと思う」(60%、71%)が多かった。将来実際に告知するかという問いに対しては、「告知する」と答えたのは夫 2 名 (8%)、妻 2 名 (7%) と

少数で、割合としては 2002 年の調査 (夫 3%、妻 5%) より増加したものの、「精子提供者を捜すことが出来るとしたら告知するか」という問いに、「話す」と答えたのは夫 3 名 (11%)、妻 1 名 (3%) で、匿名性を撤廃しても告知する親が飛躍的に増えるとは考えられない。またもし将来匿名性を撤廃したとして、子どもが提供者を知りたい時に提供者が拒否したらどうすべきか、との問いには、多くの夫、妻が個人を特定できない情報のみ伝える (夫 26%、妻 33%)、あるいは特定の機関で決定すべき (夫 22%、妻 23%) と答えた。告知や出自を知る権利を考える際参考となった情報源は、夫では、AID 治療を受けた病院の医師 (44%)、AID が必要と診断した病院の医師 (41%) が多かったが、妻側では AID が必要と診断した病院の医師 (50%)、インターネット・ホームページ (43%)、AID 治療を受けた病院の医師 (27%) の順であった。

結論として、AID で親になった夫婦は AID を秘密のままにしておき、告知を避ける傾向があることは前回調査と同様であった。告知や出自を知る権利を考える上で親が参考としたのは、AID が必要であると診断した不妊治療機関の医師、AID 治療機関の医師に加えて、インターネットが重要な位置を占めていると考えられた。

10. 健康危険情報 なし。

厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)
分担研究報告書

生殖医学登録入力システムの構築

分担研究者 苛原 稔 徳島大学産科婦人科 教授

(研究要旨)

本研究は ART の標準化と出生児の長期予後に関わる情報収集を行うために必要な ART 登録入力システム(新システム)が近い将来に構築されることを前提として、新システムに必要な機能に関する研究を行う。日本産科婦人科学会が企画し 2007 年から稼働し始めたインターネットを利用したオンライン登録システムは、今後開発する新システムの基盤となる可能性が高い。本年は、日本産科婦人科学会 ART オンライン登録システムを研究の対象と、集められている 2007 年データの具体的解析を行い、有効性と問題点を検討した。また米国における ART 登録システムの実情を視察し、今後のシステム開発に有用な情報を集めた。

2007 年 ART オンライン登録(総数 161,069 件、妊娠 29,137 件)の解析から、ART 技術の標準化を検討する一例として各都道府県別の成績の比較、急速に普及している移植胚数の減少を具体的に示すことが可能であった。一方、妊娠後の経過は情報がやや不足し、児の長期予後を検証するためにはより正確な情報を効率よく集める方法の検討が必要であった。施設内データベースと学会データベースの有機的な統合を含めた新たなシステム開発が必須と思われ、米国で運用されている SART-CORS および Gateway システムは今後参考となると思われた。

今後は得られた知見をもとに新システムの構造、運用方法、得られたデータの検証手段に関して検討を重ねたい。また、得られた学術的、社会的に有用な情報を 2 次利用することに関しても、各施設の合意を形成しながら今後検討したい。

研究協力者 桑原 章 徳島大学産科婦人科 講師

A. 研究目的

生殖補助医療(ART)の標準化をはかり、かつ、出生児の長期予後に関わる情報収集を行うためには、

本邦で実施されている全 ART 治療周期の詳細な情報収集とあらゆる ART 技術により生まれた全出生児の妊娠・分娩の転機と出生後の詳細な

情報収集が必須である。しかし不妊症治療の多くは自費診療であり、ART も全くの自費診療である。また多くの ART は外来診療であるため、レセプト電算化や DPC 電子情報などから ART の実情を把握することは不可能である。

ART を実施する医師の全員が属する日本産科婦人科学会では、ART の黎明期である 1990 年に初めて 1983 年から 1988 年の ART 治療（我が国で初めて ART が実施されたのは 1983 年のことである）に関する調査報告がなされて以来、「生殖医学の臨床実施に関する調査」として毎年一回、各施設に報告を求め報告している。さらに、より詳細で正確な ART 情報収集のために 2005 年からインターネットを利用したオンライン登録を試験的に実施し、2007 年からは全ての ART 実施施設に対して、全ての ART 実施症例個々の情報をオンライン登録することが義務とされた。2007 年 1 月から 12 月に実施された全症例の妊娠・分娩の転帰が明らかとなる 2009 年 1 月末をデータ登録の締め切りとして、現在日本産科婦人科学会では 2007 年実施データの解析が行われている最中である。

一方、アメリカ合衆国では米国生殖医学会（American Society of Reproductive Medicine）内部に生殖補助医療を扱う部門（Society for Assisted Reproductive Technology）を置き ART 登録システムを開発運

用しており、得られた情報は学会だけでなく連邦政府機関である疾病予防管理センター（Center for Disease and Control and Prevention, CDC）を通じて国民に公開されている。

本研究は ART の標準化と出生児の長期予後に関わる情報収集を行うために必要な ART 登録入力システム（新システム）が近い将来に構築されることを前提として研究を行う。昨年度の研究では試験的に運用されている日本産科婦人科学会 ART 登録システムの構造と得られる情報を推測し、その問題点を提起した。

今年度は日本産科婦人科学会が現在運用している ART 登録システムにより実際に得られた情報を分析し、新システムを開発する上で備えるべき機能や収集するべき項目などをより詳細に検討することとした。また同様の取り組みを行っているアメリカ合衆国での ART 登録システムの実情を調査し、これを新システム開発の参考とするための考察も行う。

B. 研究方法

日本産科婦人科学会倫理委員会内の登録・調査小委員会（委員長：斎藤英和）の許可を得て、日本産科婦人科学会 ART 統計 2007 年暫定データ（2009 年 1 月 31 日現在）を解析、検討した。また、前年以前のデータとの比較には 2000 年から 2006 年の各年を対象に従来の紙による年一回の報告でえられたデータを用いた。

また、米国の実情に関しては、データ登録システムの実情を把握するために実際に米国に出向き米国学会の担当者を交えて情報収集した。

C. 結果

2009年1月末で閉め切られた2007年1月～12月に実施されたARTオンライン登録は、全登録件数が総数で161,069件、妊娠は29,137件、出産が明らか担っている症例が15,895件登録されている。過去8年間の推移を比較すると登録総件数(図1)は年々増加の一途をたどっているが、妊娠件数(図2)は2007年は2006年以前の増加に比して増加はしているもののその増加数は半減、分娩数にいたっては減少しているかに示される。妊娠の転帰(図3)に関しては、妊娠無しが127,814件、妊娠有り29,137件のうち妊娠後の出生児数が明かなものは15,895件、経過不明なものが1,168件、未入力12,074件となっている。今回の解析では妊娠後のデータ解析をする場合には、この経過不明および入力が行われていないものは除外している。データ収集方法が大きく変更された2007年のデータには、現段階で、妊娠後の転帰に関する情報が不明あるいは未入力が多いことは、過去のデータと比較すると顕著な特徴である(図4)

ART技術は新鮮卵と精子を受精前に卵管内へ移植するGIFT、新鮮卵

を用い媒精により受精卵を得るIVF、新鮮卵を用い顕微授精により受精卵を得るICSI、新鮮卵を2群に分けIVF、ICSIを同一日に行うSplit、いずれかの方法で得られた受精卵・胚を凍結融解する融解、採卵された未受精卵を凍結しその後授精に用いる凍結卵の6方法に大別される(図5)。その6方法が、その6つに分類できない「その他」「分類不能」が3,862件(3%)含まれており、以後の統計では除外されている。

ART技術の標準化を検討するために、各都道府県別の成績を比較した。多数の施設で行われているIVF、ICSI、融解胚移植の3つの治療法別に、都道府県別の症例数、妊娠率(胚移植あたり)を示す(表1)。成績は患者の年齢が高齢になるに従い低下するため、対象となる患者が多く年齢的にも患者毎の誤差が少ないと思われる30歳以上34歳未満の症例のみを対象として再度、都道府県別IVFおよび融解妊娠率を比較した(図6)。

インターネットを用いたデータ集積を行うことの利点として、現在あるいは比較的最近のART技術の変化を早期にモニターできることが期待されている。その一例として、最近のARTにおいて移植胚数が変化しているか否かを検証した。図6に全国の移植胚数別の移植件数の内訳をIVF、ICSI、融解胚移植の3つの治療法別に2007年と2008年(暫定)

データを用いて解析した結果を示す。

D. 考察

1983年に我が国で始めてART治療が実施されるようになって25年が経過し、日本産科婦人科学会によると2006年までにARTにより出生した児の総数は174,456人になると報告されている。このように普及しているART技術ではあるが、全国に広がるART実施施設数は登録数で616施設、2007年に1件以上実施した施設は533施設におよぶ。また最も多い施設では1年間に24,408件実施している一方、年間10件未満（0件をのぞく）の施設も61施設ある。施設も個人診療所から大学病院等の大規模施設までが含まれ、分娩施設の有無など多岐にわたる。このように多数の施設が全国広域に広がり、医療施設の性格も多岐にわたるなかで、ART医療技術の標準化の指標を示すためには、全国を網羅した正確なデータベース構築が必要であり、これにより得られた統計データを有用に活用することは、学術的に有用だけでなく、疾患統計としての基礎データを供給し、出生後の児の長期予後を検証するためのスタート地点としても有用な厚生行政的基盤となり得る。また、情報を中立的かつ公正に公開することができれば、治療を受けようとする患者、国民にとっても有用な情報となる可能性を含んでいる。

今回検証した日本産科婦人科学会が企画、運用している学術的データベースは、集積されるデータ項目が多く、これらの期待に応える基盤となることが今回の統計データを用いた検証で明らかとなった。ARTを実施する医療機関を管理する法律等が無い現在、事実上、日本産科婦人科学会内部の規定ではあるが、全ての実施機関が登録され、全ての症例の登録が「義務」として行われるようになった2007年以降、このデータベースシステムを生かし、さらにその機能を強化、充実させることは、一学会にとどまらず、我が国にとって有用な情報源となるといえる。

図1に示されたように、年一回の包括的報告にて状況を把握していた2006年以前を上回る症例の登録があったことは、現在この登録制度に監査や罰則規定が無いにも関わらず、各施設の努力によりほぼ全例が登録されていることを示している。しかし、図2に示されたように実施件数の増加に比較して、妊娠件数、妊娠後の出産件数が前年までの推移から明らかに減少傾向にある。図3、4に示されるように、妊娠判明前後から出産までの情報が不足していることは現段階では否めず、データベースが始まった初年とはいえ、改善が必要と考えられる。登録されないままになっている症例の中には、施設では把握されているが、データベースへ登録されていない症例と、ART

施設では出産を扱わず別の施設へ転院し施設間で情報が共有されていないために不明となっている症例が含まれている。前者に対しては、現在日本産科婦人科学会内部で、各施設へ入力を促す努力が行われている。しかし、全妊娠の1割程度で転院などによりART施設では把握できない妊娠が含まれていることは2006年以前のデータでも明らかであり、この問題に関しては産科施設や行政を含めた情報収集の仕組みを今後検討する可能性が残っている。児の長期予後を検証するためにはこれらの課題を解消するか、あるいは一部の集団を対象にするか、今後検討が必要と考えられる。

このように妊娠後のデータの正確性には若干の検討項目が残されているが、特に妊娠までのデータに関しては概ね正確性が期待できる。治療方法別に解析した図5で示されるように、その他や分類不能に含まれる症例数は全体の3%、4000周期未満であり、登録されている治療周期は現在普及している通常のIVF、顕微授精(ICSI)とその2つを組み合わせたSplit、さらにそれらによって得られた受精卵、胚を凍結し後日移植する凍結胚による治療がほとんどであり、全体の97%を占める。一方GIFTや凍結卵を用いた治療は限定的であることがわかる。

治療の標準化を検討する一つの指標として移植あたりの妊娠率がある。

妊娠率は治療総数や患者の背景(特に年齢)などにより影響を受ける。技術的には実施施設別のデータを解析することも可能であるが、膨大になるため今回は都道府県別にその治療成績のばらつきを検討した。表1に示すように都道府県別といえども最も小規模な和歌山県では全件数が150件に満たないのに比して最も多い東京都では4万件以上が実施されており、データの比較には注意を要する。また、年齢による影響は非常に大きく、高齢者を多く扱う場合には妊娠率が低下することは自明である。そこで、対象を最も実施数が多い30歳以上34歳以下に限って、都道府県別のIVFと凍結胚の成績を図6に示した。IVF、凍結両者の成績が高いことが患者からみると望ましいが、一般に凍結融解胚移植を積極的に行っている施設ではIVFの成績がやや低下し、そのかわりに融解胚の成績が高く示される傾向にある。従ってIVFの成績が高いが凍結の成績が比較的低い地域では、凍結融解胚移植があまり積極的に実施されていないことが類推されるが、2008年4月に日本産科婦人科学会の会告が示されたことにより、このような地域でもより積極的に凍結治療を取り入れることが、治療の標準化の面でも必要であることが考察できる。一方で、IVF、凍結の双方とも成績が振るわない地域では、治療周期総数が少なくないとすると患者の偏りだ

けでは説明が困難である可能性が高く、従って他の地域と同等の成績が得られるよう、治療の標準化の観点からもいっそうの努力が求められることが考察される。

インターネットを用いた随時データ集積を行うことで、標準化の一面としての移植胚数の変化を早期にモニターすることができることは本システムの顕著な特徴である。図6に示されたようにIVF、ICSI、融解胚移植の3つの治療法全てで2007年に比べて2008年で単一胚移植周期が顕著に増加していることは、昨年示された日本産科婦人科学会の会告が多く施設で実行されていることを意味しており、今後はその結果としての多胎妊娠の減少が期待される。

このようにデータベースがコンピュータおよびインターネットを介して集められることは様々な利点を有するが、同時に煩雑なデータ入力を頻回に各施設に義務づけることを意味し、その作業コストは各施設内部で解決が迫られている。また、多くの施設では院内にデータベースを構築していることが多く、それらの院内データベースと学会データベースに重複してデータ入力作業が必要となっている施設が多い。さらに、特に妊娠後のデータの未入力学会データベースに多いことは、院内データベースと学会データベースの有機的な統合が果たされていないことが原因とも考えられる。今回、情報収集

を行った米国でも基本的には治療開始早期にインターネットを介してデータ登録が義務づけられており、SART-CORSと呼ばれるシステムが稼働している(図8)。大規模施設等で院内システムを有する場合に重複した入力作業を省き、データを一致させる方法としてGatewayシステム(図9)が別途開発されており、希望している施設はこのシステムの維持費用を負担している。我が国の現状ではSART-CORSに相当する個別入力システムが稼働し始めたばかりであり、今後は治療方法の分類不能例や明らかなデータ入力の誤りを防ぐ方策をとるとともに、新しく導入される技術の実施状況やそれによる成績への影響などを検証するために新たな項目をもうける等のデータベース構造のさらなる改善が必要と考えられる。また、Gatewayシステムに相当する院内データベースとのインターフェース機能を新たに開発し、データ入力の省力化と正確性の向上を計ることも必要となると考えられる。

このようにして集積される治療成績は医療提供者側での治療の標準化を計る指標となるだけでなく、患者にとっても有用な情報となり得る。しかし、患者の年齢や背景によって妊娠成績は変化するため、安易な情報公開は患者自身が見かけ上成績の良い施設へ受診する動機となりやすい。従って、現在得られている成績

を一般に公開すること、特に施設別の成績を各施設の同意なしに公開することは厳に慎まなければならない。もし、現在の情報が一般に公開されるとなれば、各施設は一部の予後良好な症例のみを登録したり、実際より良い成績で登録したりすることが起こりえる。一方で、情報が正確か監査する方法も米国などでは取り入れられているが、現在の学会を中心とした我が国のデータベースではそのような検証は前提となっておらず、あくまでも各施設の自主的登録にゆだねられており、データの公開には慎重にも慎重を期す必要がある。当然ながら現在学会で集められているデータは個別には公開されないことが前提と考えられている。仮に公開され、さらにデータの監査が行われるとしても、米国では一部の施設で患者の選別、つまり妊娠しやすい症例のみを受け入れ、妊娠があまり見込めない症例、たとえば他の施設で治療しても妊娠していない症例の診療を引き受けない施設の存在など問題点も指摘されている。

しかし一方、治療を受ける患者の利益を確保するためには、本システムから得られた情報を各施設のコンセンサスを得ながら公開していく方向性も今後検討されるべきと思われる。実際に、商業雑誌や新聞メディアなどが中心となり我が国でも各施設の治療実績、妊娠率などが比較報道されているが、これらの情報の源、

信憑性に関しては、なんら裏付けが無いにも関わらず容易に一般国民に報道あるいは情報として販売されている。米国では既に情報が公開される有用な情報（図8）となっている。

E. 結論

現在、日本産科婦人科学会により運用されている ART 登録システムはインターネットを介した個別登録システムであり、治療の標準化と児の予後追跡のために必要な基本情報を含む情報の多さ、即時性、全例を対象とする網羅性において優れたシステムであり、今後我が国においても構築されるべき ART 登録入力システムの基盤となり得る。得られた情報から新しい技術の普及を早期にモニターすること、標準的治療の成績を比較すること等が可能となり、学術的、社会的に有用な情報を供給できることが明らかとなった。しかし今後、データの監査や検証、あるいは各施設の院内データベースとの有機的結合など効率的に正確な情報を確保する手法に関して検討が必要である。また、得られた学術的、社会的に有用な情報を2次利用することに関しても、各施設の合意を形成しながら検討することが必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表 1

	IVF件数	IVF妊娠率	ICSI件数	ICSI妊娠率	融解胚移植件	凍結妊娠率
北海道	613	23.3%	1334	15.9%	1066	24.0%
青森	454	23.9%	325	24.1%	179	22.7%
岩手	160	24.3%	66	28.3%	51	45.1%
宮城	494	28.3%	920	22.3%	925	36.8%
秋田	357	32.8%	72	25.6%	107	28.3%
山形	222	28.8%	79	22.2%	73	19.2%
福島	410	25.2%	608	20.8%	393	23.1%
茨城	561	20.2%	485	22.4%	203	27.8%
栃木	545	31.9%	825	18.4%	455	24.4%
群馬	1407	27.4%	1079	23.5%	756	29.8%
埼玉	1571	30.1%	1015	23.5%	1425	35.8%
千葉	1548	27.8%	1450	23.8%	1163	28.5%
東京	17268	22.2%	15061	17.9%	9515	31.9%
神奈川	3064	24.9%	2780	22.2%	2475	32.5%
山梨	504	16.3%	185	21.0%	165	28.8%
長野	397	28.1%	267	24.8%	214	15.7%
静岡	765	31.6%	755	27.3%	953	32.8%
新潟	846	31.3%	664	23.5%	371	27.7%
富山	578	27.7%	148	28.9%	321	34.6%
石川	995	22.7%	1376	19.8%	1093	26.7%
福井	219	20.2%	192	14.2%	320	14.9%
岐阜	560	26.6%	622	26.7%	317	33.4%
愛知	2937	30.5%	3982	23.7%	4038	35.3%
三重	548	29.1%	993	21.4%	451	31.9%
滋賀	398	41.3%	163	15.4%	143	43.8%
京都	588	30.8%	1482	39.2%	932	47.7%
大阪	4002	26.3%	5234	25.2%	4051	32.1%
兵庫	2766	29.7%	2533	23.5%	3016	38.1%
奈良	413	30.5%	567	28.2%	413	29.0%
和歌山	101	25.3%	35	20.7%	9	22.2%
鳥取	367	23.2%	184	15.3%	714	23.8%
島根	146	29.6%	140	24.8%	94	24.7%
岡山	567	32.9%	696	26.9%	792	34.2%
広島	437	24.6%	834	20.3%	732	31.6%
山口	288	31.8%	173	30.0%	54	19.1%
徳島	203	29.4%	199	28.4%	175	21.8%
香川	496	26.9%	273	20.6%	485	33.0%
愛媛	646	23.1%	497	15.0%	116	26.4%
高知	238	27.8%	134	21.6%	56	14.6%
福岡	2032	31.2%	4383	22.0%	2427	36.2%
佐賀	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
長崎	210	14.6%	188	31.8%	175	31.1%
熊本	394	30.5%	489	18.6%	394	28.4%
大分	63	33.3%	369	25.6%	376	21.5%
宮崎	76	26.2%	131	17.9%	66	25.4%
鹿児島	346	27.4%	619	29.7%	409	37.2%
沖縄	278	19.3%	480	16.5%	902	16.4%

図 1.

ART件数(総数)の推移

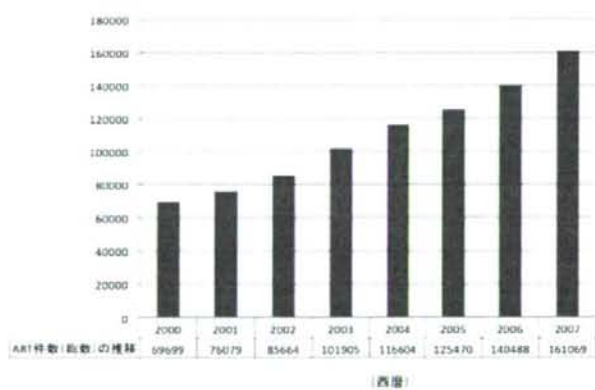


図 2

妊娠・出産件数の推移

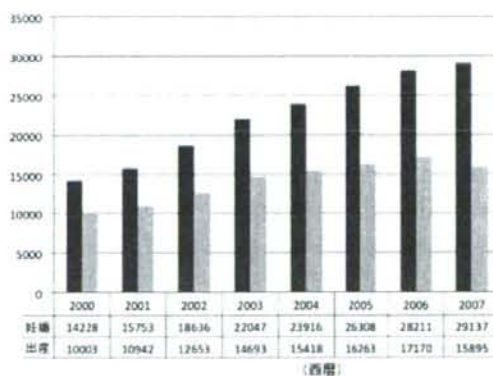


図 3

2007年データにおける妊娠の内訳

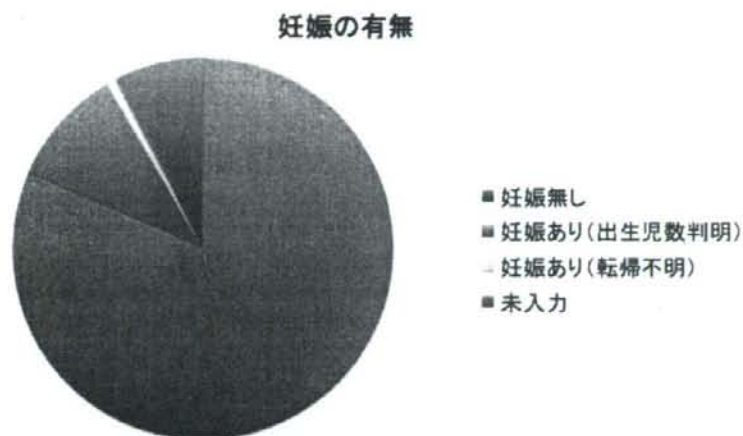


図 4

妊娠後の転帰不明、未入力例の推移

